

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
7. Juli 2005 (07.07.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/061469 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 277/10**,
277/06, C07C 319/06, 323/58, C12P 13/12, C07M 7/00 //
(C12P 13/12, C12R 1:23, 1:33)

GMBH & CO KG [AT/AT]; St.Peter-Strasse 25, A-4021 Linz (AT).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/012919

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KOTTHAUS, Martina** [DE/AT]; Hannriederstrasse 22, A-4020 Linz (AT). **MAYRHOFER, Herbert** [AT/AT]; Freistädterstrasse 62, A-4209 Engerwitzdorf (AT). **ROGL, Christian** [AT/AT]; Niederschöfring 3, A-4502 St.Marien (AT). **KRICH, Sylvia** [AT/AT]; Raiffeisenweg 24/5, A-4203 Altenberger bei Linz (AT). **SIMETZBERGER, Michael** [AT/AT]; Mooslanderweg 8, A-4030 Linz (AT).

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. November 2004 (15.11.2004)

(74) Anwalt: **LINDINGER, Ingrid**; DSM Fine Chemicals Austria Nfg GmbH & Co KG, St-Peter-Strasse 25, A-4021 Linz (AT).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

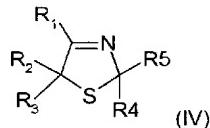
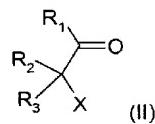
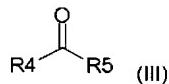
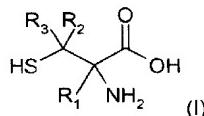
(30) Angaben zur Priorität:
A 1968/2003 9. Dezember 2003 (09.12.2003) AT

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CHIRAL MERCAPTO AMINO ACIDS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHIRALEN MERCAPTOAMINOSÄUREN



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing chiral mercapto amino acids of formula (I) wherein R₁, R₂ and R₃ can represent hydrogen, C₆-C₁₂ aryl, C₁-C₆-alkyl-C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-aryl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₈-alkyl or C₂-C₁₈-alkenyl, R₂ and R₃ forming a saturated or unsaturated ring. According to said method, a) an oxo compound of formula (II), wherein X represents a leaving group, is reacted in the presence of ammonia or ammonium hydroxide and a sulfide, optionally under phase transfer catalysis or addition of a solubiliser, with a ketone or an aldehyde of formula (III) wherein R₄ and R₅ can represent a C₁-C₁₂ alkyl radical or a C₆-C₂₀ aryl radical or one of the two radicals H, or R₄ and R₅ together form a C₄-C₇ ring, to form the compound of formula (IV), that b) reacts with HCN to form the corresponding nitrile, whereupon c) the crystallised nitrile is converted, by selective hydrolysis by means of a mineral acid, into the corresponding amide of formula (VI), and d) is then converted into the corresponding chiral amide of formula (VI*) by means of an L amidase or a chiral dissociating acid, whereupon by reaction with an acid, the desired chiral mercapto amino acid of formula (I) is obtained, or e) first the reaction with an acid is carried out, and then the conversion into the chiral mercapto amino acid takes place.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/061469 A1



AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- (57) **Zusammenfassung:** Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren der Formel (I) in der R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₆-Alkyl-C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-Aryl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₈-Alkyl oder C₂-C₁₈-Alkenyl bedeuten können, wobei R₂ und R₃ einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können, bei weitem a) eine Oxoverbindung der Formel (II) in der X eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid gegebenenfalls unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsmittlers mit einem Keton oder Aldehyd der Formel (III) in der R₄ und R₅ einen C₁-C₁₂-Alkylrest oder einen C₆-C₂₀-Arylrest oder einer der beiden Reste H bedeuten können oder R₄ und R₅ gemeinsam einen C₄-C₇-Ring bilden zu der Verbindung der Formel (IV) umgesetzt wird, die b) mit HCN zum korrespondierenden Nitrit reagiert, worauf c) das auskristallisierte Nitrit durch selektive Hydrolyse mittels einer Mineralsäure in das korrespondierende Amid der Formel überführt wird und d) anschließen mittels einer L-Amidase oder einer chiralen Spalsäure in das entsprechende chirale Amid der Formel (VI*) überführt wird, worauf durch Umsetzung mit einer Säure die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erhalten wird oder e) zuerst die Umsetzung mit der Säure erfolgt und dann die Überführung in die chirale Mercaptoaminosäure erfolgt.

Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren

Chirale Mercaptoaminosäuren, wie etwa alpha-Methylcystein oder Penicillamine finden beispielsweise als Intermediate zur Herstellung von Pharmazeutika, wie etwa Eisenchelatoren (S-alpha-Methylcystein), anti-Rheumatikum (R-alpha-Methylcystein) oder als HIV-Protease-Inhibitor (L-Penicillamin) Anwendung. Aufgrund der strengen Bestimmungen in bezug auf Kreuzkontaminationen mit Antibiotika sind chemische Synthesewege z.B. bei Penicillamine, welches auch preisgünstig aus Pen-G gewonnen werden kann, sehr gefragt.

Die Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren, beispielsweise von (S)-alpha-Methylcystein, erfolgt beispielsweise analog Tetrahedron 1993, 49 (24), 5359-5364 in einer Seebach-analogen Synthese durch saure Hydrolyse von 2S,4S-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolidin-3-formyl-4-methyl-4-carboxylat. 2S,4S-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolidin-3-formyl-4-methyl-4-carboxylat wird dabei ausgehend von (S)-Cysteinmethylester und Pivaldehyd über 2S-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolidin-4-carboxylat, Einführung einer Formylschutzgruppe zu 2S,4S-Methyl-2-tert.-butyl-1,3-thiazolidin-3-formyl-4-carboxylat, Reaktion bei -78°C mit Lithiumdiisopropylamid zum korrespondierenden Enolat und Quenching des Enolates mit Methyliodid hergestellt. Die Ausbeute an (S)-alpha-Methylcystein ausgehend von (S)-Cysteinethylester beträgt dabei lediglich 29%. Neben der geringen Ausbeute an (S)-alpha-Methylcystein sind die aufwendigen Verfahrensschritte und vor allem das Ausgangsprodukt (S)-Cysteinmethylester-Hydrochlorid, einer unnatürlichen, kommerziell nicht verfügbaren und daher für technische Synthesen nicht in Betracht zu ziehende Verbindung, wesentliche Nachteile dieser Herstellvariante.

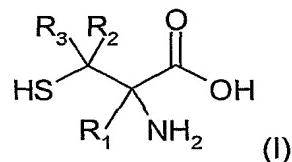
Die Herstellung von racemischem Cystein ist beispielsweise aus Angew. Chem. 93 (1981) Nr.8, S.680f bekannt, wonach DL-Cysteinhydrochlorid·H₂O ausgehend von Chloracetaldehyd, Natriumhydrogensulfid, Ammoniak und Aceton über 2,2-Dimethyl-3-thiazolin, anschließender Umsetzung mit wasserfreier Blausäure zu 2,2-

Dimethylthiazolidin-4-carbonitril und abschließender Zugabe von wässriger Salzsäure erhalten wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es ein geeignetes Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren zu finden, das die gewünschten Endverbindungen auf einfache und kostengünstige Weise in hoher Ausbeute und in hoher optischer Reinheit liefert.

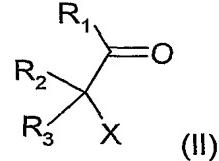
Unerwarteterweise konnte diese Aufgabe u.a. durch Auswahl spezieller Ketone als Edukte gelöst werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren der Formel



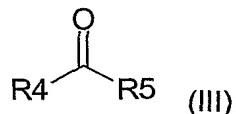
in der R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₆-Alkyl-C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-Aryl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₈-Alkyl oder C₂-C₁₈-Alkenyl bedeuten können, wobei R₂ und R₃ einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können und die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch F, NO₂ oder CN substituiert sein können, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

a) eine Oxoverbindung der Formel

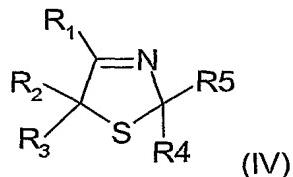


in der R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind und X eine Abgangsgruppe aus der Gruppe Cl, Br, Jod, Triflat, Acetat oder der Sulfonate bedeutet, in Gegenwart von

Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid aus der Gruppe Ammoniumhydrogensulfid, Erdalkalihydrogensulfide oder Alkalihydrogensulfide, gegebenenfalls unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers mit einem Keton oder Aldehyd der Formel

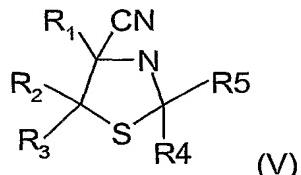


in der R_4 und R_5 gleich oder verschieden sein können und einen $\text{C}_1\text{-}\text{C}_{12}$ -Alkylrest oder einen $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{20}$ -Arylrest oder einer der beiden Reste H bedeuten können oder R_4 und R_5 gemeinsam einen $\text{C}_4\text{-}\text{C}_7$ -Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ -Alkyl oder $\text{C}_6\text{-}\text{C}_{20}$ -Aryl substituiert sein kann, zu der Verbindung der Formel



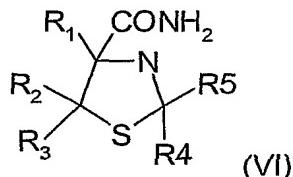
in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, umgesetzt wird, die

b) mit HCN zu der Verbindung der Formel



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, reagieren, worauf

c) die auskristallisierte Verbindung der Formel (V) durch selektive Hydrolyse mittels einer Mineralsäure in das korrespondierende Amid der Formel



in der R_1 , R_2 , R_3 , R_4 und R_5 wie oben definiert sind, überführt wird und

- d) anschließen mittels einer Amidase oder einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid der Formel (VI*) überführt wird, worauf durch Umsetzung mit einer Säure die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erhalten wird oder
- e) zuerst die Umsetzung des Amids mit einer Säure durchgeführt wird und anschließend die Überführung in die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erfolgt.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden chirale Mercaptoaminosäuren der Formel (I) hergestellt.

In der Formel (I) können R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₆-Alkyl-C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-Aryl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₈-Alkyl oder C₂-C₁₈-Alkenyl bedeuten.

Unter C₁-C₁₈-Alkyl sind dabei gerade, verzweigte oder cyclische Alkylreste zu verstehen, wie etwa Methyl, Ethyl, i-Propyl, n-Propyl, Cyclopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, tert.-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, Cyclohexyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, Cyclooctyl, n-Dodecyl, u.s.w..

Bevorzugt sind C₁-C₁₂-Alkylreste, besonders bevorzugt C₁-C₄-Alkylreste.

Unter C₂-C₁₈-Alkenylreste sind gerade, verzweigte oder cyclische Alkenylreste zu verstehen, die eine oder mehrere Doppelbindungen aufweisen, wie etwa Ethylen, Propenyl, 1-Butenyl, Isobutenyl, 2-Pentenyl, 2-Methyl-1-butenyl, Propandienyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl u.s.w..

Bevorzugt sind C₂-C₁₂-Alkenylreste, besonders bevorzugt C₂-C₆-Alkenylreste.

Beispiele für C₆-C₁₂-Arylreste sind Phenyl, Naphthyl, Indenyl u.s.w.

Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl, besonders bevorzugt ist der Phenylrest.

C₁-C₆-Alkyl-C₆-C₁₂-arylreste sind beispielsweise p-Tolyl, o-Xylyl, 4-Ethylphenyl, 4-tert-Butylphenyl u.s.w. Bevorzugt sind dabei C₁-C₄-Alkyl-C₆-arylreste, besonders bevorzugt C₁-C₂-Alkyl-Phenylreste.

Geeignete C₆-C₁₂-Aryl-C₁-C₆-alkylreste sind beispielsweise Phenylpropyl, Benzyl, Phenylethyl u.s.w.

Bevorzugt sind dabei C₆-Aryl-C₁-C₄-alkylreste, besonders bevorzugt Phenyl-C₁-C₂-alkylreste.

R₂ und R₃ können aber auch gemeinsam einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden, der sodann bevorzugt 3 bis 12 C-Atome und besonders bevorzugt 4 bis 10 C-Atome enthält.

Die Reste R₁, R₂ und R₃ können des weiteren gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch F, NO₂ oder CN substituiert sein.

Beispiele für erfindungsgemäß herstellbare Verbindungen der Formel (I) sind alpha-Methylcystein, Penicillamine, Cystein oder beta-Mercaptophenylalanin.

Im ersten Schritt des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Oxoverbindung der Formel (II) mit einem Keton oder Aldehyd der Formel (III) umgesetzt.

In der Formel (II) sind die Reste R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert und X bedeutet eine Abgangsgruppe, wie Chlor, Brom, Jod, Triflat, Acetat oder ein Sulfonat, wie etwa Mesylat, Tosylat oder Phenylsulfonat. Bevorzugt bedeutet X Chlor, Brom oder Jod und besonders bevorzugt Chlor.

Beispiele für geeignete Oxoverbindungen der Formel (II) sind Chloracetaldehyd, Chloraceton, alpha-Chlorisobutyraldehyd, 2-Chlorpropanal, 2-Chlor-n-butanal, 2-Brom-n-butanal oder Phenacylbromid.

In der Formel (III) bedeuten R₄ und R₅ unabhängig voneinander einen C₁-C₁₂-Alkylrest, bevorzugt einen C₁-C₆-Alkylrest, oder einen C₆-C₁₂-Arylrest, bevorzugt einen Phenylrest, oder einer der beiden Reste H.

R₄ und R₅ können aber auch gemeinsam einen C₄-C₇-Ring, bevorzugt einen C₅-C₆-Ring, bilden, der ein- oder mehrfach durch C₁-C₆-Alkyl, bevorzugt durch C₁-C₄-Alkyl, oder C₆-C₂₀-Aryl, bevorzugt durch Phenyl, substituiert sein kann.

Bevorzugt sind cyclische Ketone.

Beispiele für geeignete Ketone der Formel (III) sind Cyclohexanon, Cyclopentanon, 2-Methylcyclohexanon, Diphenylketon, Aceton, Diethylketon.

Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid.

Als Sulfide kommen dabei Ammoniumhydrogensulfid, Erdalkalihydrogensulfide oder Alkalihydrogensulfide in Frage. Bevorzugt werden Natrium- oder Kaliumhydrogensulfid eingesetzt.

Das Ammoniak bzw. das Ammoniumhydroxid kann als solches oder als Lösung eingebracht werden.

Pro Mol Oxoverbindung der Formel (II) werden bevorzugt 1 bis 5 Mol an Keton bzw. Aldehyd, besonders bevorzugt 2 bis 3,5 Mol an Keton oder Aldehyd zugesetzt.

Die Sulfidverbindung wird in einer Menge von 1 bis 3 Mol pro mol Oxoverbindung, bevorzugt von 1,1 bis 2 Mol pro mol Oxoverbindung eingesetzt.

Die Menge an zugegebenem Ammoniak bzw. Ammoniumhydroxid liegt bei 1 bis 5 mol, bevorzugt bei 1,5 bis 3,5 mol pro mol Oxoverbindung..

Die Umsetzung kann dabei, falls das Keton bzw. der Aldehyd der Formel (III) als Lösungsmittel dient, ohne zusätzliches Lösungsmittel durchgeführt werden, oder aber in Anwesenheit eines Lösungsmittels aus der Gruppe Wasser, C₁-C₄-Alkohole oder der aromatischen oder aliphatischen Kohlenwasserstoffe, die gegebenenfalls halogeniert sein können, oder in Gemische davon erfolgen.

Bevorzugt wird die Reaktion in einem Gemisch aus Keton/Aldehyd der Formel (III) und Wasser durchgeführt.

Die Reihenfolge der Zugabe kann prinzipiell frei gewählt werden, bevorzugt wird jedoch das Keton bzw. der Aldehyd und die Sulfidverbindung vorgelegt und anschließend, Ammoniak bzw. Ammoniumhydroxid und die Oxoverbindung zugegeben.

Die Reaktionstemperatur dabei liegt bei -10°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -5°C bis $+15^{\circ}\text{C}$.

Nach erfolgter Zugabe aller Reaktanten wird das Reaktionsgemisch noch für 5 bis 300 Minuten, bevorzugt für 10 bis 120 Minuten und besonders bevorzugt für 20 bis 60 Minuten bei 0 bis 70°C gerührt.

Die Umsetzung kann jedoch auch unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers erfolgen. Als Phasentransferkatalysatoren kommen dabei Tetrabutylammoniumbromid, Tetrabutylammoniumchlorid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfat, Tetrabutylammoniumnitrat, Tetrabutylammoniumtetraphenylborat, Benzyltributylammoniumchlorid, Tributylmethylammoniumbromid, Triethylmethylammoniumchlorid, Aliquat 336 (3-Methyltriocylammoniumchlorid), Aliquat HTA-1, Adogen 464 (Methyltrialkyl(C8-C10)ammoniumchlorid), Natriumtetraphenylborat, Ammoniumtetraphenylborat u.s.w. in Frage.

Der Katalysator wird dabei in einer Menge von 1 bis 15 mol%, bevorzugt von 3 bis 8 mol%, bezogen auf Oxoverbindung der Formel (II) zugesetzt.

Als Lösungsvermittler eignen sich beispielsweise Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dioxan, Pyridin, N-Methylpyrrolidon u.s.w.

Die Reaktionstemperatur liegt wiederum bei -10°C bis $+30^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei -5°C bis $+15^{\circ}\text{C}$.

Die so erhaltene Thiazolinverbindung der Formel (IV) wird sodann aus dem Reaktionsgemisch isoliert, beispielsweise durch fraktionierte Destillation der organischen Phase.

Anschließend erfolgt in Schritt b) die Umsetzung der Thiazolinverbindung der Formel (IV) mit HCN.

HCN kann dabei als solches, gasförmig oder flüssig oder als Lösung in Wasser oder organischen Lösungsmitteln oder intermediär hergestellt aus NaCN und Säure eingesetzt werden.

Die Menge an eingesetztem HCN beträgt 1 bis 5 mol, bevorzugt 1,5 bis 3,5 mol pro mol Thiazolinverbindung.

Die Umsetzung erfolgt dabei in einem Lösungsmittel aus der Gruppe Wasser, C₁-C₄-Alkohol, Ester, Ether oder der aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffe, die gegebenenfalls halogeniert sein können oder in einem Gemisch davon.

Bevorzugt wird Schritt b) in C₁-C₄-Alkohol, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff oder in einem Wasser/Alkohol-Gemisch durchgeführt.

Die Reaktionstemperatur liegt bei 0 bis 40°C, bevorzugt bei 5 bis 30°C.

Durch das in Schritt a) ausgewählte Keton bzw. Aldehyd wird in Schritt b) eine Nitrilverbindung der Formel (V) erhalten, die nach erfolgter HCN Zugabe aus der Reaktionslösung auskristallisiert.

Das auskristallisierte Nitril der Formel (V) wird sodann gegebenenfalls abfiltriert, gewaschen und getrocknet und in Schritt c) durch selektive Hydrolyse in das korrespondierende Amid der Formel (VI) überführt.

Schritt b) und c) können auch als „One Pot“ – Reaktion durchgeführt werden, wobei das Nitril nicht isoliert wird, sondern direkt hydrolysiert wird.

Die selektive Hydrolyse erfolgt mittels einer Mineralsäure, wie etwa HCl, H₂SO₄, H₃PO₄.

Bevorzugt wird HCl und besonders bevorzugt konzentrierte HCl verwendet.

Das Nitril wird dabei in der Mineralsäure suspendiert und für bis zu 15 Stunden bei einer Temperatur von 25 bis 80°C, bevorzugt von 35 bis 60°C gerührt.

Das so erhaltene Amid liegt als Salz, beispielsweise als Hydrochlorid vor und wird in Schritt d) mittels einer Amidase oder mittels einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid überführt.

Als Amidase eignen sich beispielsweise L-Amidase hergestellt aus *Mycobacterium neoaurum* ATCC 25795, *Mycobacterium smeginatis* ATCC 19420 oder *Mycoplana dimorpha* IFO 13291.

Geeignete chirale Spaltsäuren sind beispielsweise die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoyl-weinsäure, Di-1,4-toluoyl-weinsäure, Mandelsäure, p-Brommandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-Methylmandelsäure, 10-Campher-sulfonsäure, 3-Bromcampher-8-sulfonsäure, 3-Bromcampher-10-sulfonsäure, Äpfelsäure, 2-Pyrrolidone-5-carbonsäure, 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure, 2-(Phenylcarbamoyloxy)propionsäure, 2-Phenoxypropionsäure, Asparginsäure, N-Benzoylasparginsäure, 2-(4-Hydroxyphenoxy)propionsäure, (4-Chlorophenyl)-2-isopropylessigsäure, 2-(2,4-Dichlorophenoxy)propionsäure, 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure, 2-(4-Chloro-2-methylphenoxy)propionsäure, N-Benzoyl-glutaminsäure, N-(p-Nitrobenzoyl)-glutaminsäure, N-(p-Chlorobenzoyl)-glutaminsäure, 3-Phenylmilchsäure oder Di-1,4-anisoyl-weinsäure.

Bevorzugt werden D- bzw. L-Weinsäure oder D- bzw. L-Di-1,4-toluoyl-weinsäure eingesetzt.

Abschließend wird das chirale Amid mittels einer Säure, wie etwa HCl oder Essigsäure oder einem HCl/Essigsäure-Gemisch in die gewünschte chirale Mercaptoamino-säure überführt.

Bevorzugt wird HCl und besonders bevorzugt konzentrierte HCl verwendet.

Die Reaktion wird dabei bevorzugt unter Stickstoffinertisierung bei Rückflusstemperatur durchgeführt.

Es kann jedoch auch (Schritt e) das Amid zuerst mit der Säure zu der entsprechenden (R,S)-Mercaptoaminosäure reagiert werden, die dann durch eine der oben ange-

führten Amidasen oder Spaltsäuren in die korrespondierende chirale Mercaptoaminoäure überführt wird.

Die Isolierung der gewünschten Endverbindung erfolgt in Abhängigkeit von der Endverbindung beispielsweise durch Extraktion, Kristallisation u.s.w..

Durch das erfindungsgemäße Verfahren werden die gewünschten chiralen Mercaptoaminoäuren in einfacher, kostengünstiger Weise in hohen Ausbeuten und in hoher optischer Reinheit erhalten.

Beispiel 1: Herstellung von Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin (Schritt a)

In einen 500 ml Reaktionskolben wurden 58 g (1034,6 mmol) Natriumhydrogensulfid Hydrat in 206 ml (1987,6 mmol) Cyclohexanon suspendiert und anschließend mit 60 ml Wasser verdünnt. Bei einer Temperatur von 0 bis 5°C wurden sodann langsam mit einer Pumpe 60 g (648,44 mmol) Chloraceton und 134 ml (1789,0 mmol) 25%ige Ammoniumhydroxidlösung gleichzeitig zugetropft. Die so erhaltene Lösung wurde noch 30 Minuten bei 5 bis 8°C gerührt.

Von der zweiphasigen Lösung wurde die organische Phase abgetrennt aus der sodann durch Destillation über eine Vigreuxkolonne das Thiazolin isoliert wurde.

Ausbeute an Thiazolin der Formel (IV): 59,24g (53,96%)

Beispiel 2: Schritt a) unter Phasentransferkatalyse

Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin wurde analog Beispiel 1, jedoch unter Phasentransferkatalyse hergestellt.

Bei Verwendung von Triethylmethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator wurden 33,59 g (70,34%) an Thiazolin der Formel (IV) erhalten.

Beispiel 3: Schritt a) unter Verwendung von Lösungsmittelvermittlern

96,6 g (1241 mmol) Natriumhydrogensulfid Hydrat wurden in 342 ml (3300 mmol) Cyclohexanon suspendiert und anschließend durch Zugabe von 223 ml 25%ige Ammoniumhydroxidlösung aufgelöst. In dieses Zweiphasengemisch wurden 8,83 g Acetonitril zugegeben und sodann langsam unter Kühlung 100 g (1081 mmol) Chloraceton innerhalb von 2 Stunden bei einer Temperatur von 15 bis 20 °C zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde noch 30 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt.

Von der zweiphasigen Lösung wurde die wässrige Phase abgetrennt. Aus der organischen Phase wurde durch Rektifikation das Thiazolin der Formel (IV) isoliert.

Ausbeute an Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin: 131,2 g (71,7 % der Theorie)

Beispiel 4: Herstellung von Spiro-2,2'-cyclohexyl-5-dimethylthiazolin (Schritt a)

Zu einer Suspension aus 90,3 g (1160 mmol) Natriumhydrogensulfid Hydrat in 320 ml (3088 mmol) Cyclohexanon und 209 ml 25% wässrige Ammoniak-Lösung wurden 109 g (1023 mmol) alpha-Chlorisobutyraldehyd innerhalb 1 h bei 0 °C bis 5 °C zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt. Nach Entfernen des Cyclohexanons wurde das Thiazolin durch Rektifikation isoliert.

Ausbeute an Spiro-2,2'-cyclohexyl-5-dimethylthiazolin: 108,8 g (58,9 % der Theorie).

Beispiel 5: Herstellung von Spiro-2,2'-cyclohexanyl-4-methyl-3-thiazolidin-4-nitril (Schritt b)

25,01 g (147,7 mmol) an Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin wurden in 25 ml Methanol gelöst und innerhalb von 10 min 15 ml (383 mmol) Blausäure unter Kühlung bei einer Temperatur von unter 10 °C zudosiert. Nach 30 min Rührzeit wurde das Einsetzen der Kristallisation beobachtet. Nach 2 Stunden Röhren bei Raumtemperatur wurden 25 ml Wasser zugetropft. Die Suspension wurde noch 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Niederschlag abfiltriert und mit kaltem Methanol/Wasser 1:1 gewaschen. Das weiße, kristalline Produkt wurde bei 40 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute an Spiro-2,2'-cyclohexanyl-4-methyl-3-thiazolidin-4-nitril: 25,05 g (90,0 % der Theorie)

Beispiel 6: Herstellung von 2,2-Dimethyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carbonitril (Schritt b)

2,2-Dimethyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carbonitril wurde analog Beispiel 5 hergestellt.

Ausbeute an 2,2-Dimethyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carbonitril: 114,47 g (99,8 % der Theorie).

Beispiel 7: Herstellung von (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid (Schritt c)

5 g (25,47 mmol) Spiro-2,2'-cyclohexanyl-4-methyl-3-thiazolidin-4-nitril wurden in 63 ml konz. Salzsäure suspendiert und 2 Stunden lang bei 45°C gerührt. Danach wurde die Suspension mit weißem Niederschlag auf ca. 5°C gekühlt und nach kurzer Stehzeit filtriert. Der Niederschlag wurde 3x mit kaltem Wasser und 3x mit kaltem Methanol gewaschen. Anschließend wurde bei 35°C im Vakuum über Nacht getrocknet. Ausbeute an (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid Hydrochlorid: 5,0 g (78,2 % der Theorie)

Das Hydrochlorid wurde in 25 ml Wasser suspendiert und mit 25 %iger Ammoniumhydroxidlösung pH 8,6 eingestellt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit kaltem Wasser gewaschen. Danach wurde das Produkt bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute an (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid: 4,0 g (73,9 % der Theorie)

Beispiel 8: Herstellung von (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid mit einem One Pot Verfahren. (Schritt b+c)

3,0 g (17,7 mmol) Spiro-2,2'-cyclohexyl-4-methylthiazolin wurden in 7 ml n-Heptan gelöst und mit 1,8 ml (44,3 mmol) Blausäure versetzt. Nach ca. 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde durch Abkühlen mit Eiswasser das entstandene Spiro-2,2'-cyclohexanyl-4-methyl-3-thiazolidin-4-nitril auskristallisiert. Anschließend wurden 30 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt und die Suspension mit weißem Niederschlag 7 Stunden lang bei 45 bis 50 °C gerührt.

Danach wurde unter Kühlung durch Zugabe von ca. 45 ml 25 %ige Natronlauge auf pH 8,5 gestellt und der Niederschlag abfiltriert. Das Produkt wurde mit Wasser gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute an (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid: 2,2 g (58,3 % der Theorie)

Beispiel 9: Herstellung von 2,2-Dimethyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid (Schritt c)

Eine Suspension aus 10 g (32,2 mmol) 2,2-Dimethyl-4-aza-1-thiaspiro[4.5]decarb-3-carbonitril in 100 ml konz. Salzsäure wurde 10 h bei 58 °C bis 60 °C gerührt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde die Salzsäure entfernt und der Rückstand wurde mit 80 ml Wasser und 35 ml Toluol versetzt. Die wässrige Phase wurde mit 25% wässriger Ammoniaklösung auf pH 9 gestellt. Das Produkt fiel aus. Der weiße Feststoff wurde in 150 ml heißem Wasser und 43 ml Methanol gelöst. Nach Kristallisation wurden 5,27 g (48,6%) Amid erhalten.

Beispiel 10: Herstellung von chiralem 3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid (Schritt d)

21,1 g (140 mmol) D-(–)-Weinsäure wurden in 180 ml Methanol gelöst und anschließend mit 20 g (93,3 mmol) (R,S)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid versetzt. Nach 15 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Suspension abfiltriert und der Niederschlag mit Methanol gewaschen. Nach Trocknen bei 50 °C unter Vakuum wurden 15,53 g (91,4% bezogen auf das gewünschte Enantiomer) des Diastereomerensalzes mit einer chiralen Reinheit 96,5 % erhalten.

13,35 g des Diastereomerensalzes wurden in 133,5 ml dest. Wasser suspendiert und der pH-Wert von ca. 3 durch Zugabe von 6,5 mL 25% Ammoniumhydroxidlösung auf 8,35 gestellt. Dabei erwärmt sich das Reaktionsgemisch um ca. 5 °C. Nachdem bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde der Niederschlag filtriert und dreimal mit 15 ml Wasser gewaschen. Das freie Amid wurde über Nacht bei 45 °C im Vakuum getrocknet. Es wurden 7,02 g (89,4% bezogen auf das Diastereomerensalz) Amid isoliert.

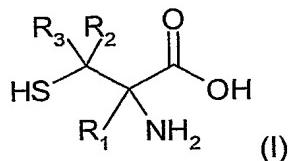
Beispiel 11: Herstellung von chiralem alpha-Methylcystein

3,5 g (R)-3-Methyl-4-aza-1-thia-spiro[4.5]decan-3-carboxamid wurden in 35 ml konz. Salzsäure suspendiert und langsam unter Stickstoffinertisierung erwärmt. Anfangs schäumt die Suspension stark. Daher wurde zunächst 20 min bei 58 °C, anschlie-

ßend 45 min bei 70 bi 80 °C und zuletzt auf Rückfluss erwärmt. Nach ca. 7 h wurde die Reaktionslösung mit 12 ml Toluol extrahiert. Die wässrige Phase wurde vollständig einrotiert und der Rückstand wurde mit Toluol getrocknet. Anschließend wurden 30 mL 2-Butanol zugesetzt und bei 56 °C digeriert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mit 2-Butanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde auf eine 25% Lösung aufkonzentriert. Unter Eiskühlung wurden langsam 150 ml MtBE eingetropft. Der Niederschlag wurde abfiltriert und bei 56 °C getrocknet. Es wurden 2,0 g (60%) alpha-Methylcystein Hydrochlorid erhalten.

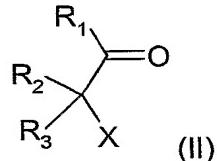
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von chiralen Mercaptoaminosäuren der Formel

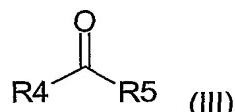


in der R₁, R₂ und R₃ gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₆-C₁₂-Aryl, C₁-C₆-Alkyl-C₆-C₁₂-aryl, C₆-C₁₂-Aryl-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₁₈-Alkyl oder C₂-C₁₈-Alkenyl bedeuten können, wobei R₂ und R₃ einen gesättigten oder ungesättigten Ring bilden können und die Reste gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch F, NO₂ oder CN substituiert sein können, dadurch gekennzeichnet, dass

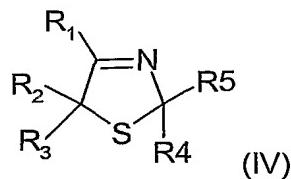
a) eine Oxoverbindung der Formel



in der R₁, R₂ und R₃ wie oben definiert sind und X eine Abgangsgruppe aus der Gruppe Cl, Br, Jod, Triflat, Acetat oder der Sulfonate bedeutet, in Gegenwart von Ammoniak oder Ammoniumhydroxid und einem Sulfid aus der Gruppe Ammoniumhydrogensulfid, Erdalkalihydrogensulfide oder Alkalihydrogensulfide, gegebenenfalls unter Phasentransferkatalyse oder unter Zusatz eines Lösungsvermittlers mit einem Keton oder Aldehyd der Formel

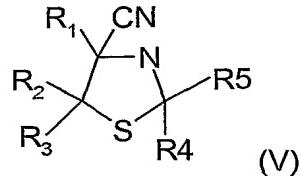


in der R₄ und R₅ gleich oder verschieden sein können und einen C₁-C₁₂-Alkylrest oder einen C₆-C₂₀-Arylrest oder einer der beiden Reste H bedeuten können oder R₄ und R₅ gemeinsam einen C₄-C₇-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₆-Alkyl oder C₆-C₂₀-Aryl substituiert sein kann, zu der Verbindung der Formel



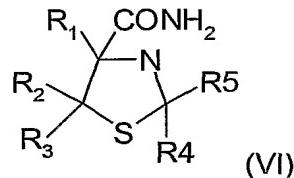
in der R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ wie oben definiert sind, umgesetzt wird, die

- b) mit HCN zu der Verbindung der Formel



in der R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ wie oben definiert sind, reagiert, worauf

- c) die auskristallisierte Verbindung der Formel (V) durch selektive Hydrolyse mittels einer Mineralsäure in das korrespondierende Amid der Formel



in der R₁, R₂, R₃, R₄ und R₅ wie oben definiert sind, überführt wird und

- d) anschließen mittels einer Amidase oder einer chiralen Spaltsäure in das entsprechende chirale Amid der Formel (VI*) überführt wird, worauf durch Umsetzung mit einer Säure die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erhalten wird oder
- e) zuerst die Umsetzung des Amids mit einer Säure durchgeführt wird und anschließend die Überführung in die gewünschte chirale Mercaptoaminosäure der Formel (I) erfolgt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) pro mol Oxooverbindung der Formel (II) 1 bis 5 mol an Keton oder Aldehyd der Formel (III), 1 bis 3 mol an Sulfidverbindung und 1 bis 5 mol an Ammoniak oder Ammoniumhydroxid zugesetzt werden.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt a) ein Keton der Formel (III) eingesetzt wird, in der R₄ und R₅ gemeinsam einen C₅-C₆-Ring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl substituiert sein kann.
4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt b) HCN als solches, gasförmig oder flüssig oder als Lösung in Wasser oder organischen Lösungsmitteln oder intermediär hergestellt aus NaCN und Säure in einer Menge von 1 bis 5 mol pro mol Thiazolinverbindung der Formel (IV) eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt b) in einem Lösungsmittel aus der Gruppe Wasser, C₁-C₄-Alkohol, Ester, Ether oder gegebenenfalls halogenierte, aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe oder Gemische davon durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt c) das auskristallisierte Nitril der Formel (V) in der Mineralsäure suspendiert wird und bis zu 15 Stunden bei 25 bis 80°C gerührt wird, worauf das Amid der Formel (VI) als Salz erhalten wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Schritt b) und Schritt c) als Eintopfreaktion erfolgt, wobei das auskristallisierte Nitril der Formel (V) nicht aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird, sondern gleich mit der Mineralsäure zum Amid der Formel (VI) umgesetzt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in Schritt d) oder e) eine L-Amidase hergestellt aus *Mycobacterium neoaurum* ATCC 25795, *Mycobacterium smeginatis* ATCC 19420 oder *Mycoplana dimorpha* IFO 13291 oder eine chirale Spalsäure aus der Gruppe Weinsäure, Dibenzoyl-weinsäure, Di-1,4-toluoyl-weinsäure, Mandelsäure, p-Brommandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-

toluoyl-weinsäure, Mandelsäure, p-Brommandelsäure, p-Chlormandelsäure, p-Methylmandelsäure, 10-Campher-sulfonsäure, 3-Bromcampher-8-sulfonsäure, 3-Bromcampher-10-sulfonsäure, Äpfelsäure, 2-Pyrrolidone-5-carbonsäure, 2,3,4,6-Di-O-isopropyliden-2-keto-L-gulonsäure, 2-(Phenylcarbamoyloxy)propionsäure, 2-Phenoxypropionsäure, Asparginsäure, N-Benzoylasparginsäure, 2-(4-Hydroxyphenoxy)propionsäure, (4-Chlorophenyl)-2-isopropylessigsäure, 2-(2,4-Dichlorophenoxy)propionsäure, 2-Hydroxy-4-phenylbuttersäure, 2-(4-Chloro-2-methylphenoxy)propionsäure, N-Benzoyl -glutaminsäure, N-(p-Nitrobenzoyl)-glutaminsäure, N-(p-Chlorobenzoyl)-glutamin-säure, 3-Phenylmilchsäure oder Di-1,4-anisoyl-weinsäure in ihrer D- oder L-Form eingesetzt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung mit der Säure in Schrit d) und e) unter Stickstoffinertisierung bei Rückflusstemperatur durchgeführt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012919

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D277/10 C07D277/06 C07C319/06 C07C323/58 C12P13/12
 C07M7/00
 //((C12P13/12, C12R1:23, 1:33)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07C C07D C12P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J. MARTENS, ET AL.: "Einfache Synthese von racemischen Cystein" ANGEWANDTE CHEMIE, vol. 93, no. 8, 1981, pages 680-683, XP008042720 VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE cited in the application the whole document -----	1-9
A	G.C. MULQUEEN, ET AL.: "Synthesis of the thiazoline-based siderophore (S)-desferrithiocin" TETRAHEDRON, vol. 49, no. 24, 1993, pages 5359-5364, XP002317627 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL cited in the application page 5361 -----	1-9
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2005

Date of mailing of the international search report

09/03/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/012919

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	F. ASINGER, ET AL.: "Thiazolidin-nitrile-(4), -(thio)amide-(4), -carbonsäuren-(4) und Penicillamin-Derivate aus Thiazolinen-delta3" JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 697, 13 October 1966 (1966-10-13), pages 140-157, XP001096421 VERLAG CHEMIE, WEINHEIM, DE ISSN: 0075-4617 page 145	1-9
Y	T. SHIRAIWA, ET AL.: "Asymmetric transformation of (R,S)-cysteine via formation of (R,S)-4-thiazolidinecarboxylic acids" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 62, no. 1, January 1989 (1989-01), pages 109-113, XP002318319 JAPAN PUBLICATIONS TRADING, TOKYO, JP page 110, left-hand column, line 13 - line 54	1-9
A	T. SHIRAIWA, ET AL.: "Asymmetric transformation of DL-4-thiazolidinecarboxylic acid" CHEMISTRY LETTERS, no. 10, October 1987 (1987-10), pages 2041-2042, XP002163219 CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP ISSN: 0366-7022 the whole document	1-9
A	T. SHIRAIWA, ET AL.: "Racemic structure and optical resolution by preferential crystallisation of DL-cysteine salts of substituted benzenesulphonic acids" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, vol. 60, no. 11, November 1987 (1987-11), pages 3985-3990, XP008043167 JAPAN PUBLICATIONS TRADING, TOKYO, JP page 3986, left-hand column	1-9
A	T. FRÜH, ET AL.: "Natural products as pesticides: two examples of stereoselective synthesis" PESTICIDE SCIENCE, vol. 46, no. 1, January 1996 (1996-01), pages 37-47, XP001156566 WILEY-INTERSCIENCE, LONDON, GB ISSN: 0031-613X page 43; figures 10,11	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012919

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D277/10 C07D277/06 C07C319/06 C07C323/58 C12P13/12
 C07M7/00
 //((C12P13/12,C12R1:23,1:33)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07C C07D C12P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	J. MARTENS, ET AL.: "Einfache Synthese von racemischen Cystein" ANGEWANDTE CHEMIE, Bd. 93, Nr. 8, 1981, Seiten 680–683, XP008042720 VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-9
A	G.C. MULQUEEN, ET AL.: "Synthesis of the thiazoline-based siderophore (S)-desferrithiocin" TETRAHEDRON, Bd. 49, Nr. 24, 1993, Seiten 5359–5364, XP002317627 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL in der Anmeldung erwähnt Seite 5361	1-9
	----- ----- -/-	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
23. Februar 2005	09/03/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter English, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/012919

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie ^a	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Befr. Anspruch Nr.
Y	F. ASINGER, ET AL.: "Thiazolidin-nitrile-(4), -(thio)amide-(4), -carbonsäuren-(4) und Penicillamin-Derivate aus Thiazolinen-delta3" JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, Bd. 697, 13. Oktober 1966 (1966-10-13), Seiten 140-157, XP001096421 VERLAG CHEMIE, WEINHEIM, DE ISSN: 0075-4617 Seite 145	1-9
Y	T. SHIRAIWA, ET AL.: "Asymmetric transformation of (R,S)-cysteine via formation of (R,S)-4-thiazolidinecarboxylic acids" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, Bd. 62, Nr. 1, Januar 1989 (1989-01), Seiten 109-113, XP002318319 JAPAN PUBLICATIONS TRADING, TOKYO, JP Seite 110, linke Spalte, Zeile 13 - Zeile 54	1-9
A	T. SHIRAIWA, ET AL.: "Asymmetric transformation of DL-4-thiazolidinecarboxylic acid" CHEMISTRY LETTERS, Nr. 10, Oktober 1987 (1987-10), Seiten 2041-2042, XP002163219 CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP ISSN: 0366-7022 das ganze Dokument	1-9
A	T. SHIRAIWA, ET AL.: "Racemic structure and optical resolution by preferential crystallisation of DL-cysteine salts of substituted benzenesulphonic acids" BULLETIN OF THE CHEMICAL SOCIETY OF JAPAN, Bd. 60, Nr. 11, November 1987 (1987-11), Seiten 3985-3990, XP008043167 JAPAN PUBLICATIONS TRADING, TOKYO, JP Seite 3986, linke Spalte	1-9
A	T. FRÜH, ET AL.: "Natural products as pesticides: two examples of stereoselective synthesis" PESTICIDE SCIENCE, Bd. 46, Nr. 1, Januar 1996 (1996-01), Seiten 37-47, XP001156566 WILEY-INTERSCIENCE, LONDON, GB ISSN: 0031-613X Seite 43; Abbildungen 10,11	1-9